

**IMMUNSTATUS BEI
KUTANEN LYMPHOMEN**

Irene Haslinger

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555601_0006



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

I M M U N S T A T U S B E I K U T A N E N L Y M P H O M E N

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
I r e n e H a s l i n g e r
aus München

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doiz.Dr.med.G.Burg
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med.O.Braun-Falco
Dekan:	Prof.Dr.med.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	5.7.1979



Meinem Vater

	<u>Seite:</u>
1. EINLEITUNG	1
2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE	2
2.1. Intrakutantests mit Recallantigenen	4
2.2. Epikutane Sensibilisierung und Testung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)	5
2.3. Lymphozytentransformationstest (LTT) mit Phytohämagglutinin (PHA)	7
3. ERGEBNISSE	10
3.1. Intrakutantests mit Recallantigenen	10
3.2. Epikutane Sensibilisierung und Testung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)	16
3.3. Lymphozytentransformationstest (LTT) mit Phytohämagglutinin (PHA)	20
3.4. Vergleich von Lymphopatienten über 70 Jahre mit solchen unter 70 Jahre	23
3.5. Übereinstimmung der Reaktionen auf Intrakutan- testung mit bakteriellen Antigenen, Epikutan- testung mit DNCB und Lymphozytentransformations- test mit PHA bei jeweils denselben Patienten	24
4. DISKUSSION	26
4.1. Lymphome	26
4.1.1. Definition	26
4.1.2. Klassifikation maligner Lymphome	26
4.1.3. Lymphome in der Dermatologie (kutane Lymphome)	30
4.2. Testmethoden	32
4.2.1. Zelluläre (zellgebundene) Immunität	32

	<u>Seite:</u>
4.2.2. Intrakutantests mit Recallantigenen	34
4.2.3. Epikutane Sensibilisierung und Testung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)	35
4.2.4. Lymphozytentransformationstest (LTT)	36
4.3. Immunsituation bei kutanen Lymphomen	38
4.3.1. Störungen des Immunstatus bei malignen Neoplasien, insbesondere bei malignen Lymphomen	39
4.3.2. Bisherige Untersuchungen des Immunstatus bei malignen Neoplasien der Haut (malignes Melanom, maligne kutane Lymphome)	41
4.3.3. Besprechung der eigenen Ergebnisse	44
4.3.3.1. In-vivo-Untersuchung der zellulären Immunität	44
4.3.3.2. In-vitro-Untersuchung der zellulären Immunität	47
4.3.3.3. Vergleichende Untersuchung unter Verwendung aller drei Tests	48
4.4. Zusammenfassung	51
5. LITERATURVERZEICHNIS	53

1. EINLEITUNG

Die malignen Lymphome stellen eine Gruppe neoplastisch proliferativer Erkrankungen dar, die in die beiden Untergruppen der Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome unterteilt werden können. Unter dem Einfluß ständig neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist ihre weitere Unterteilung einem dauernden Wandel unterworfen.

In jüngster Zeit geht man davon aus, daß die Lymphome Neoplasien des Immunsystems sind, immunologische und zytomorphologische Unterschiede aufweisen und durch diese Unterschiede charakterisiert werden können (31, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 56). Eine Reihe neuer Methoden ermöglichte es einer Gruppe europäischer Lymphomforscher, 1974 die sog. "Kieler Lymphomklassifikation" zu schaffen, bei der die Non-Hodgkin-Lymphome nach ihrem Malignitätsgrad in zwei Gruppen unterteilt sind. Innerhalb dieser beiden Hauptgruppen werden weitere Unterteilungen nach funktionellen und zytologischen Kriterien vorgenommen (19).

BURG et al. haben dann versucht, die "Kieler Lymphomklassifikation" auch für kutane Lymphome anzuwenden (10, 13, 14).

Da es sich bei den malignen Lymphomen um Neoplasien des lymphatischen Gewebes bzw. von lymphatischen Zellen handelt, erhebt sich die Frage, ob Patienten mit malignen Lymphomen Störungen des Immunsystems, insbesondere des zellulären Immunsystems, zeigen.

Im Schrifttum wird häufig über Einschränkungen der Immunreaktion sowohl beim M. Hodgkin (7, 15, 22, 24, 28, 29, 55) als auch bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (23, 24, 28, 29, 48, 55, 66) berichtet. Über die Immunsituation bei kutanen Lymphomen liegen jedoch noch wenige Angaben (5, 38, 64) vor. Umfangreichere Untersuchungen zum Immunstatus wurden bis jetzt nur bei der Mycosis fungoides (MF) gemacht (3, 25, 45, 49, 57, 60).

Diese Arbeit verfolgt deshalb den Zweck, Aussagen über eine bei malignen kutanen Lymphomen möglicherweise vorhandene Einschränkung der zellgebundenen Immunität zu gewinnen.

2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE

Es wurden insgesamt 43 Patienten mit kutanen Lymphomen untersucht. Die klinische Diagnose wurde in allen Fällen histologisch verifiziert. Das Alter der Patienten lag zwischen 32 und 80 Jahren. Die Altersgruppe von 65 - 80 Jahren war mit 30 Patienten (70 %) besonders stark vertreten. Das entspricht dem Erkrankungsgipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt.

Die Gruppe der 62 Kontrollpersonen setzte sich aus 30 gesunden Probanden und 32 Patienten mit malignem Melanom im Stadium I zusammen.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

In-vivo-Untersuchung der zellulären Immunität:

Intrakutantests mit Recallantigenen
epikutane Sensibilisierung und Testung mit
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)

In-vitro-Untersuchung der zellulären Immunität:

mit dem Lymphozytentransformationstest (LTT)

Zur Zeit der Untersuchung erfolgte bei den Patienten keine systemische Behandlung mit Glucocorticoiden, Chemotherapie oder eine Strahlenbehandlung.

Eine Übersicht über die Zahl der Testpersonen in den einzelnen Diagnosegruppen und für die verschiedenen Tests ergibt Tab. 1.

Tab. 1: Probandengruppen und Anzahl der durchgeführten Untersuchungen

Probandengruppen		Intrakutan- test	Epikutan test	LTT
	n	n	n	n
Kontrollpersonen	62	19	13	30
LGML T-Zell-Typ ¹⁾	20	7	13	12
LGML, kein T-Zell- Typ ¹⁾	15	10	9	1
HGML ²⁾	5	3	2	3
Pseudolymphom	3	2	-	2

1) LGML: malignes Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad

2) HGML: malignes Lymphom von hohem Malignitätsgrad

2.1. Intrakutantests mit Recallantigenen:

Es wurden 22 Patienten und 19 Kontrollpersonen mit Tuberculin GT Hoechst (1 : 1000, 1 : 10 000, 1 : 100 000), Trichophytin, Candidin und den handelsüblichen bakteriellen Antigenlösungen (F1 - F5) der Firma Bencard (Tab. 2) getestet.

Tab. 2: Zur Intrakutantestung verwendete Antigene
der Firma Bencard

Bezeichnung der Antigenlösung	Enthält Extrakte aus
F1 (Streptococcengruppe)	Streptococcus pneumoniae Typ 1 Streptococcus Lancefield Gruppe A Streptococcus Lancefield Gruppe C Streptococcus Lancefield Gruppe G Streptococcus salivarius
F2 (gemischte Gruppe)	Neisseria catarrhalis, Hämophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae
F3	Brucella abortus Bang
F4	Streptococcus viridans
F5 (gemischte Gruppe)	Escherichia coli, Pseudo- monas aeruginosa, Coryne- bacterium diphtheriae, Staphylococcus albus

Die Durchführung und Ablesung der Intrakutanproben erfolgte nach den allgemein gebräuchlichen Richtlinien (62).

Für die vorliegende Arbeit wurden die Testlösungen an der Innenseite des Unterarmes streng intrakutan injiziert. Es wurden nur eindeutig positive Reaktionen vom Tuberculintyp (gerötete Papel) nach 24, 48 und 72 Stunden verwertet.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden aus dem Patientenkollektiv einzelne Diagnosegruppen gebildet. Die Zahl der positiven Reaktionen von 10 möglichen wurde in Gruppen aufgeteilt und für jede der prozentuale Anteil der einzelnen Patientengruppen und der Kontrollgruppe bestimmt.

Der Vergleich der Mittelwerte aus der Anzahl positiver Reaktionen jeder Probandengruppe erfolgte mit dem t-Test.

2.2. Epikutane Sensibilisierung und Testung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)

Die Untersuchungen wurden bei 24 Patienten und 13 Kontrollpersonen unter Verwendung von DNCB in Eucerin anhydricum (BURG, 12) durchgeführt.

Zur Sensibilisierung wurden 10 mg 2%ige DNCB-Salbe auf ein Testpflaster aufgebracht, und dieses wurde

für 48 Stunden an der Innenseite eines Oberarmes fixiert. 10 - 14 Tage nach dem Aufbringen des DNCB-Pflasters wurde der Erfolg der Sensibilisierung im Epikutantest am Rücken des Patienten mit folgenden DNCB-Salbenkonzentrationen geprüft: 0,5 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,01 %. Die Ablesung der Reaktion erfolgte nach 48 und 72 Stunden halbquantitativ in der folgenden Weise:

+	= Erythem (mit urtikarieller Note)
++	= Erythem und vereinzelt Papeln bzw. Papulovesikeln
+++	= dichtstehende Papeln und Papulovesikeln
++++	= Blasen

Von + an aufwärts wurde die Reaktion als positiv im Sinne einer verzögerten Hautreaktion auf DNCB eingestuft.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden aus dem Patientengut einzelne Diagnosegruppen gebildet.

Für jede Patientengruppe und die Kontrollgruppe wurde der prozentuale Anteil der positiv und negativ reagierenden Personen bestimmt.

Außerdem wurde für jede Probandengruppe mit Hilfe von Indexzahlen die notwendige durchschnittliche DNCB-Testkonzentration zur Erzielung einer Hautreaktion bestimmt. Entsprechende Indexzahlen wurden unter Verwendung des t-Tests miteinander verglichen.

2.3. Lymphozytentransformationstest (LTT) mit Phytohämagglutinin (PHA)

Der PHA-Stimulationstest wurde bei 30 Patienten und 30 Kontrollgruppen nach der Methode von SCHELLEKENS und EIJSVOOGEL (53) und YAMAMURA (7) in geringfügiger Modifikation durchgeführt. Kurzgefaßt wurde dabei folgendermaßen verfahren:

Den Probanden wurde 10 ml Venenblut entnommen, mit 0,1 ml Heparinlösung (5000 USP-E/ml) versetzt, langsam über 10 ml Ficoll-Isopaque (D=1,007) geschichtet und bei 1000g für 18 Min. zentrifugiert.

Der Lymphozytenring oberhalb des Erythrozyten- und Granulozytensediments wurde mit einer Pasteurpipette abgesaugt, zweimal in Medium TCM 199 gespült (150g für 10 Min.) und die Zellen nach Zählung in der Neubauerzählkammer in Medium aufgenommen und auf 5 Mill. Zellen/ml eingestellt.

Den bereits vorbereiteten Mikrotiter-Kulturplatten (Abb. 1) (für jeden Versuch waren jeweils 4 Löcher mit 0,2 bzw. 0,3 µg PHA (PHA-P, Difco) gefüllt und 4 Löcher ohne PHA für Leerwerte vorgesehen)¹⁾ wurde pro Loch 0,02 ml AB-Serum (Blutbank), 0,02 ml Lymphozytensuspension und 0,2 ml Medium zugegeben.

Anschließend wurden sie mit Adhäsivfolie verschlossen und bei 37°C inkubiert. Am dritten Tag erfolgte die Markierung mit ³H-Thymidin (0,02 ml ³H-Thymidin 1:10 in Hanks).

1) Mitogen enthaltende Mikrotiterplatten wurden uns freundlicherweise von Herrn Priv.Doz.Dr.H.Grosse-Wilde, GSF München, zur Verfügung gestellt

Nach 12-stündiger Inkubation bei 37°C wurden die Platten 10 Min. lang zentrifugiert (1800 U Flachboden) und dann abgeschlagen. Der verbleibende Bodensatz wurde mit Trypsin (0,25 % in physiol. NaCl) aufgeschwemmt und 10 Min. mit dem Mikroshaker geschüttelt.

Die Fällung der Zellen auf Millipore-Filterstreifen (Porenweite 0,45 μ) erfolgte mit dem Precipitator (Abb. 2) (Hiller, USA) nach der Methode von HARTZMAN et al. (21).

Die Streifen wurden dann im Brutschrank getrocknet, zerschnitten und zusammen mit jeweils 3 ml Szintillatormischung (6 m PPO und 10 mg POPOP in 1000 ml Toluol gelöst) in Packard-Zählgefäße verteilt. Im Flüssigkeitsszintillationszähler (Tri-Carb, Packard Co., Inc., Instrument GmbH) konnte so die Radionuklidaufnahme jedes Test- und Kontrollansatzes (jeweils 4-facher Ansatz) gemessen und in "counts per minute" (cpm) angegeben werden.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden aus dem Patientengut einzelne Diagnosegruppen gebildet. Für jede Patientengruppe und die Kontrollgruppe wurde der Mittelwert der cpm bei der PHA-Dosis von 0,2 μ g und Q3 μ g gebildet.

Unter Verwendung des t-Tests und des Rangsummentestes nach Wilcoxon wurden einzelne Gruppen bezüglich ihrer cpm-Werte miteinander verglichen.



Abb. 1: Mikrotiter-Kulturplatte

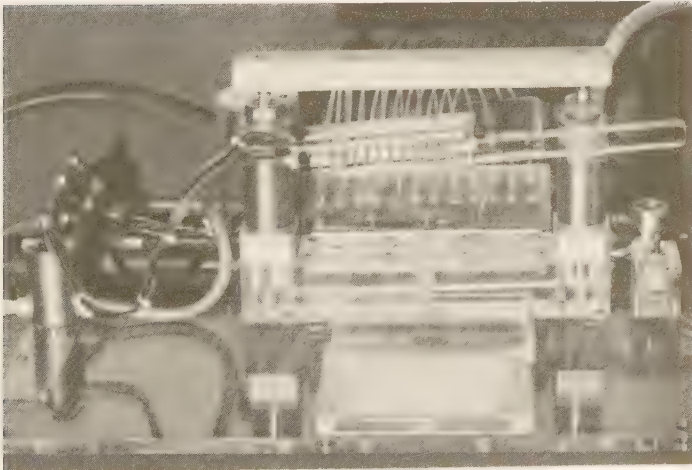


Abb. 2: Precipitator (Hiller, USA)

3. ERGEBNISSE

3.1. Intrakutantests mit Recallantigenen

Die Ergebnisse der Hauttests mit intrakutan verabreichten bakteriellen Antigenen bei 22 Patienten mit kutanen Lymphomen und 19 Kontrollpersonen werden in Abb. 3 und den Tabellen 3 - 6 aufgezeigt.

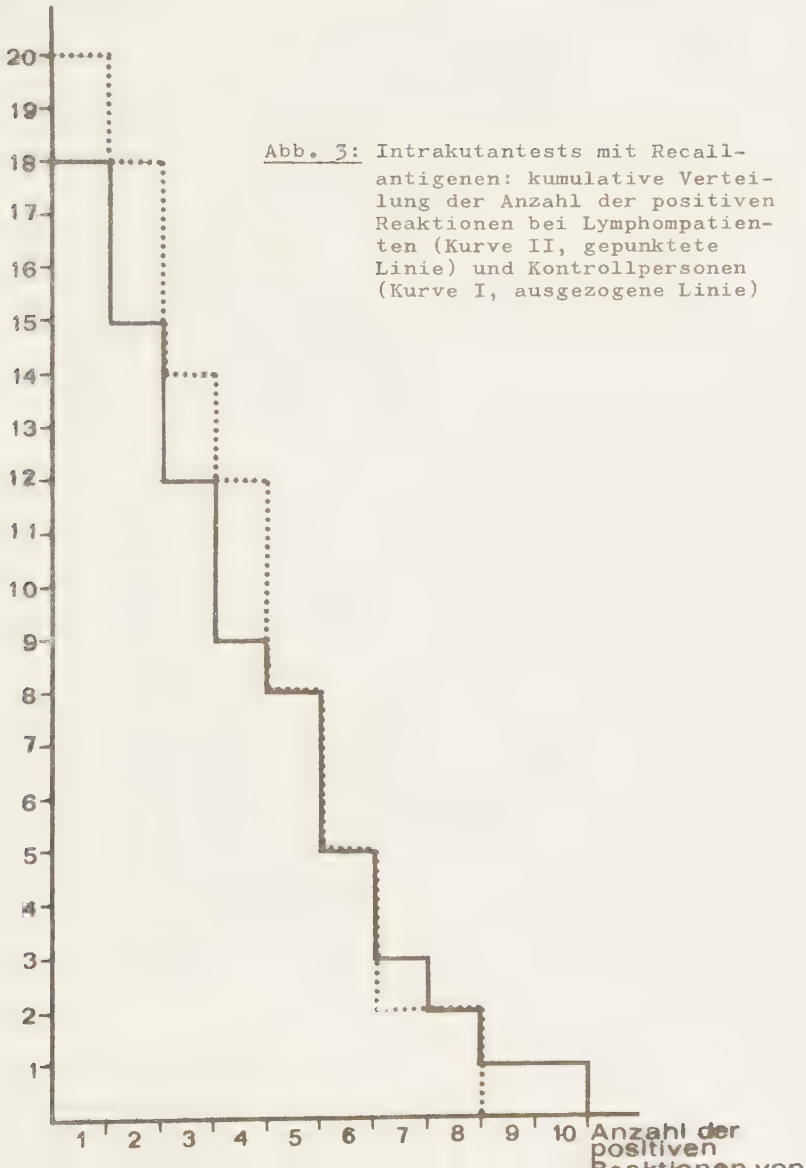
Abb. 3 stellt zwei Kurven dar, von denen jede die kumulative Verteilung der Anzahl an positiven Reaktionen von 10 möglichen - entsprechend den 10 verschiedenen Testlösungen - einmal bei Kontrollpersonen (Kurve I) und einmal bei Lymphompatienten (Kurve II) angibt. Von den Kurven ist abzulesen, wieviele Patienten bzw. Kontrollpersonen jeweils eine bestimmte Anzahl an positiven Hautreaktionen gezeigt haben.

Außerdem kann man der Abb. 3 entnehmen, bei wieviel Probanden die angegebene Anzahl der Reaktionen ihrer Höchstzahl entspricht.

Vergleicht man die beiden Kurven miteinander, so sieht man, daß sie sich an einigen Stellen gleichen und ansonsten nur gering voneinander abweichen.

Patienten mit kutanen Lymphomen reagieren nicht signifikant schlechter auf intrakutane Hauttests als Gesunde.

Anzahl der
Probanden



In Tab. 3 wurde das Patientenkollektiv in 5 Gruppen, die Anzahl der positiven Reaktionen in 2 Gruppen (0-5+ und 6-10+) unterteilt. 0-5+ soll meinen, daß entweder keine oder bis zu maximal 5 Hautreaktionen erzielt wurden. 6-10+ bedeutet hier, die Anzahl der Hautreaktionen betrug mindestens sechs und höchstens zehn. Diese Unterteilung bezieht sich auf insgesamt zehn mögliche positive Reaktionen, entsprechend den verwendeten zehn verschiedenen Testlösungen.

Für die einzelnen Patientengruppen und die Kontrollgruppe wurde dann jeweils sowohl in Zahlen als auch in Prozenten angegeben, wieviele Probanden zu jeder der beiden Reaktionsgruppen gehören; d.h. welche Gruppen eventuell besonders gut oder schlecht reagiert haben.

Es fällt auf, daß innerhalb der Gruppe 6-10 positive Reaktionen (6-10+) die LGML-Patienten vom T-Zell-Typ erkennbar niedriger liegen als Vergleichswerte der Kontrollgruppe und der anderen Diagnosegruppen.

Die Tab. 4 ist ähnlich der Tab. 3. Der Unterschied besteht lediglich darin, daß die Anzahl der positiven Reaktionen in eine Reihe von 10 Gruppen aufgeteilt wurde (anstatt in zwei Gruppen wie in Tab. 3). Die Reaktionsgruppen sind am Anfang der Reihe noch groß (erste Gruppe: 1-10+, d.h. 1-10 positive Reaktionen) und werden gegen Ende zu immer kleiner (letzte Gruppe: 10+, d.h. 10 positive Reaktionen).

Auch hier zeigt sich, daß die %-Werte der LGML-Patienten vom T-Zell-Typ unter dem jeweiligen Kontrollwert liegen, und zwar innerhalb der ganzen Reihe der Gruppen von 1-10+ bis 10+.

Tab. 3: Intrakutantests mit Recallantigenen:
Aufteilung der Anzahl von positiven
Reaktionen in 2 Gruppen

Probandengruppe	0-5+ ¹⁾			6-10+ ²⁾	
	n	n	%	n	%
Kontrollpersonen	19	14	74	5	26
Lymphompatienten	22	17	77	5	23
LGML ³⁾ -Patienten	17	13	76	4	24
LGML-Patienten T-Zell-Typ	7	6	86	1	14
LGML-Patienten kein T-Zell-Typ	10	7	70	3	30
HGML ⁴⁾ -Patienten	3	2	67	1	33
Pseudolymphom- patienten	2	2	100	0	0

1) 0 - 5+ bedeutet: 0-5 positive Reaktionen

2) 6 -10+ bedeutet: 6-10 positive Reaktionen

3) LGML bedeutet: malignes Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad

4) HGML bedeutet: malignes Lymphom von hohem Malignitätsgrad

Tab. 4: Intrakutantests mit Recallantigenen: Aufteilung der Anzahl an positiven Reaktionen in 10 Gruppen:

Probandengruppe	1-10+		2-10+		3-10+		4-10+		5-10+		5-10+		7-10+		8-10+		9-10+		10+	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kontrollpersonen	19	18	95	16	84	13	68	9	47	8	42	5	26	3	16	2	11	1	5	1
Lymphompatienten	22	20	91	18	82	14	64	12	55	7	32	5	23	2	9	2	9	0	0	0
LGML-Patienten	17	15	88	14	82	12	71	10	59	7	41	4	24	2	12	2	12	0	0	0
LGML-Patienten T-Zell-Typ	7	5	71	4	57	3	42	3	42	2	29	1	14	0	0	0	0	0	0	0
LGML-Patienten kein T-Zell-Typ	10	10	100	10	100	8	80	7	70	5	50	3	30	2	20	2	20	0	0	0
HGML-Patienten	3	3	100	3	100	2	67	2	67	1	33	1	33	0	0	0	0	0	0	0
Pseudolymphom- patienten	2	2	100	1	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1-10+ bedeutet: 1-10 positive Reaktionen

2-10+ bedeutet: 2-10 positive Reaktionen usw.

10+ bedeutet: 10 positive Reaktionen

In Tab. 5 sind für die einzelnen Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe die jeweiligen Mittelwerte aus der Anzahl der positiven Reaktionen angegeben, unabhängig davon, wieviele positive Reaktionen der einzelne Patient aufweist.

Tab. 5: Intrakutantests mit Recallantigenen: Mittelwerte aus der Anzahl der positiven Reaktionen

Probandengruppe	n	Mittelwert $\bar{x}$
Kontrollen	19	4,0 _± 2,6
Lymphompatienten	22	3,7 _± 2,3
LGML-Patienten	17	3,9 _± 2,4
LGML-Patienten		
T-Zell-Typ	7	2,6 _± 2,4
LGML-Patienten		
kein T-Zell-Typ	10	4,7 _± 2,2
HGML-Patienten	3	4,0
Pseudolymphompatienten	2	1,5
Kontrollen+Patienten	41	3,8 _± 2,4

Auch hier zeigt sich - wenn man die zu gering vertretenen Pseudolymphompatienten unberücksichtigt läßt -, daß der Wert der LGML-Patienten vom T-Zell-Typ gegenüber den Werten der Gesamtheit der Lymphompatienten und der Kontrollpersonen nach unten abweicht.

Wie aus Tab. 6 ersichtlich, ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 6: Intrakutantests mit Recallantigenen:

Vergleich der Mittelwerte aus der Anzahl
der positiven Reaktionen

$\bar{x}$	$\bar{x}$	Testgrößen	Prüfgrößen 5%-Niveau
LGML-Pat. T-Zell-Typ 2,6+2,4	Lymphompat. 3,7+2,3	$T \overset{1)}{=} 1,08$	$t \overset{1)}{=} 2,05$
LGML-Pat. T-Zell-Typ 2,6+2,4	Kontrollen 4,2+2,6	$T = 1,15$	$t = 2,06$

1) t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unab-
hängiger Stichproben

3.2. Epikutane Sensibilisierung und Testung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)

Die Ergebnisse der Epikutantestungen mit DNCB bei 24
Patienten mit kutanen Lymphomen und 13 Kontrollpersonen
werden in den Tab. 7-8 und der Abb. 4 aufgezeigt.

Tab. 7: Epikutantestungen mit DNCB: Aufteilung in allergisch und toxisch Reagierende

Probandengruppe	+ 1)			toxisch 2)	
	n	n	%	n	%
Kontrollpersonen	13	7	53	5	47
Lymphompatienten	24	11	46	13	54
LGML-Patienten	22	10	45	12	55
LGML-Patienten T-Zell-Typ	13	6	46	7	54
LGML-Patienten kein T-Zell-Typ	9	4	44	5	56
HGML-Patienten	2	1	50	1	50

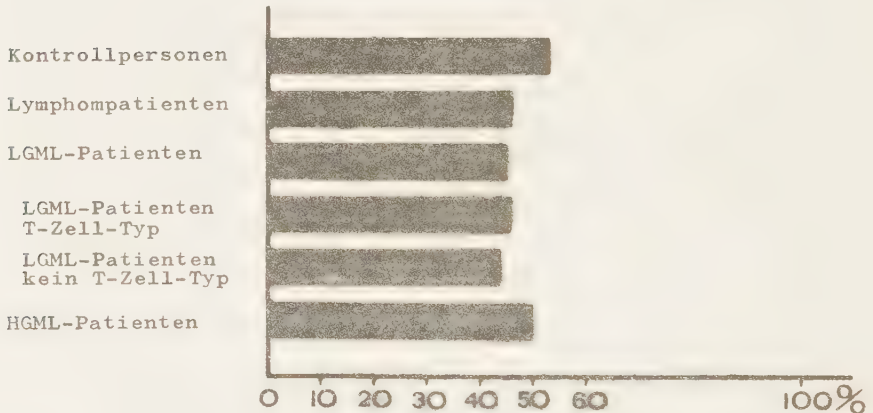
1) + bedeutet: positive Reaktion bei DNCB-Salbenkonzentrationen von 0,01-0,05 %

2) toxisch bedeutet: positive Reaktion bei DNCB-Salbenkonzentrationen ab 0,1 %

In Tab. 7 wurden die einzelnen Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe aufgeteilt in positiv und toxisch Reagierende dargestellt. Toxisch meint, daß die gezeigten Hautreaktionen auf Grund der hohen DNCB-Testkonzentrationen (DNCB-Salbenkonzentration ab 0,1 %) nicht als Zeichen einer Kontaktallergie angesehen werden können (12, 20).

Wie man der Tab. 7 entnehmen kann, ist zwischen den einzelnen Diagnosegruppen kein Unterschied bezüglich ihrer Reaktionsweise gegenüber DNCB feststellbar. Man kann lediglich erwähnen, daß der prozentuale Anteil der positiv Reagierenden bei den Kontrollpersonen etwas höher liegt als bei allen Patientengruppen. Dies veranschaulicht auch Abb. 4.

Abb. 4: Epikutantestungen mit DNCB: prozentualer Anteil
der bei DNCB-Salbenkonzentrationen von 0,01-0,05 %
positiv Reagierenden



Tab. 8 zeigt, welches bei den einzelnen Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe die durchschnittliche DNCB-Testkonzentration war, bei der erstmalig eine Hautreaktion auftrat. Die verwendeten Testkonzentrationen werden dabei durch Indexzahlen ausgedrückt.

Tab. 8: Epikutantestungen mit DNCB: Indexzahlen für die notwendige durchschnittliche DNCB-Testkonzentration zur Erzielung einer Hautreaktion

Probandengruppe	Indexzahlen der ¹⁾ durchschnittlichen DNCB-Testkonz.	Vergleich der Indexzahlen der Pat.-Gruppe mit der Kontrollgruppe	
		Testgrößen	Prüfgrößen 5%-Niveau
Kontrollpersonen	2,5		
Lymphompatienten	2,3	$T \stackrel{2)}{=} 0,573$	$t \stackrel{2)}{=} 2,030$
LGML-Patienten	2,3	$T = 0,633$	$t = 2,029$
LGML-Patienten T-Zell-Typ	2,4	$T = 0,253$	$t = 2,064$
LGML-Patienten kein T-Zell-Typ	2,1	$T = 0,919$	$t = 2,086$
HGML-Patienten	2,0		

1) Indexzahlen für die verwendeten Testkonzentrationen:

0,01 % DNCB = 4

0,05 % DNCB = 3

0,1 % DNCB = 2

0,5 % DNCB = 1

2) t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben

Auch hier liegt der Wert der Kontrollgruppe etwas über den Werten der Patientengruppen, jedoch ohne Signifikanz.

3.3. Lymphozytentransformationstest (LTT) mit Phyto- hämagglutinin (PHA)

Die Ergebnisse der Stimulationstests sind in der Tab. 9 und Abb. 5 zusammengefaßt.

Tab. 9: LTT mit PHA

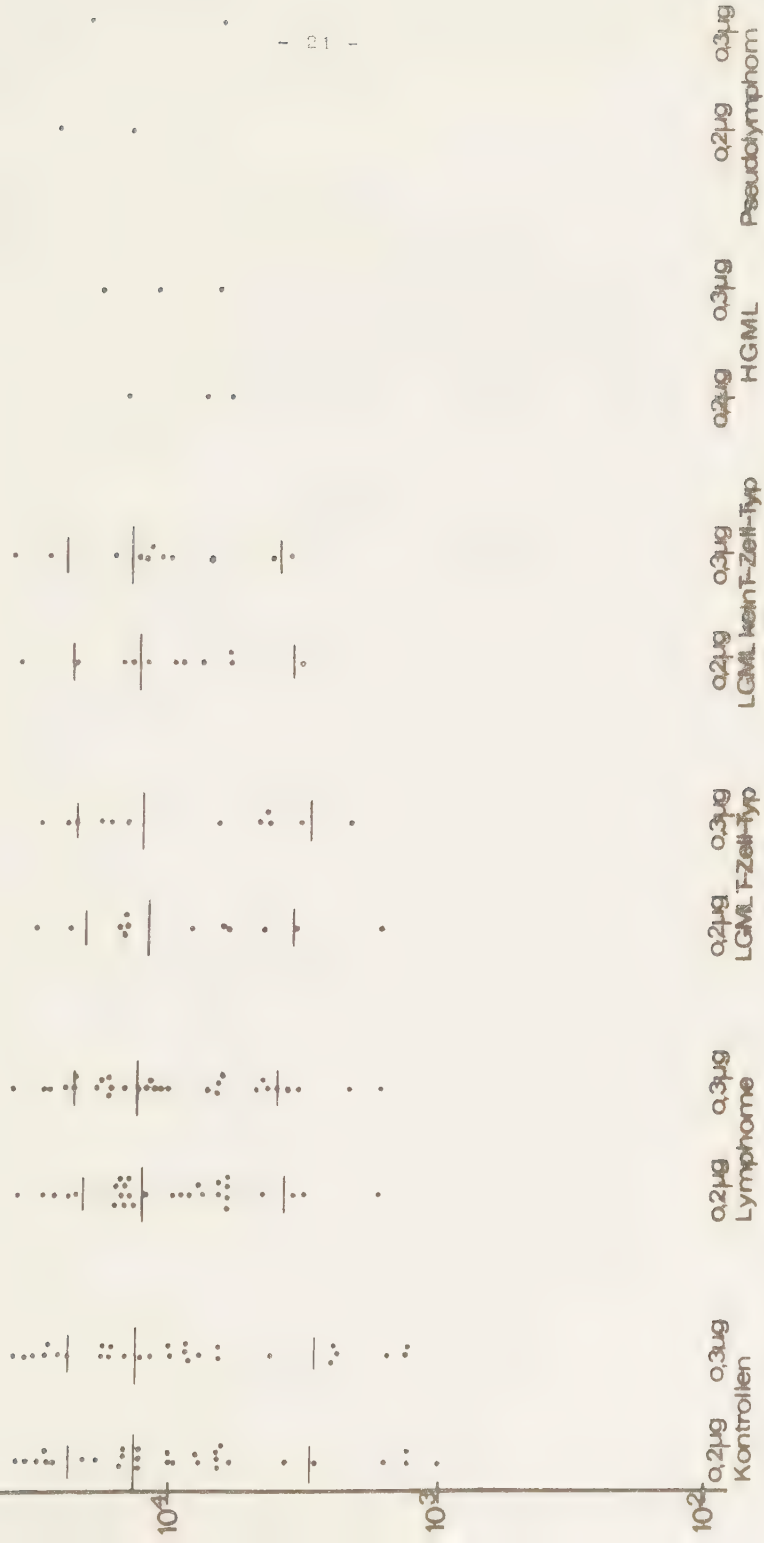
Dosis PHA	cpm	cpm	Testgrößen	Prüfgrößen 5%-Niveau
	Lymphompat. n = 30	Kontrollen n = 30		
0,2 µg	125883 ₊ 16491	134756 ₊ 19215	T ¹⁾ = 0,35	t ¹⁾ = 2,0
0,3 µg	132583 ₊ 17008	136346 ₊ 19707	T = 0,14	t = 2,0
	LGML-Pat. T-Zell-Typ n = 12	Kontrollen n = 30		
0,2 µg	122924 ₊ 25237	134756 ₊ 19215	T = 0,34	t = 2,02
0,3 µg	128005 ₊ 27982	136346 ₊ 19707	T = 0,23	t = 2,02
	LGML-Pat. T-Zell-Typ n = 12	Lymphompat. n = 30		
0,2 µg	122924 ₊ 25237	125883 ₊ 16491	T = 0,03	t = 2,02
0,3 µg	128005 ₊ 27982	132583 ₊ 17008	T = 0,14	t = 2,02
	LGML-Pat. T-Zell-Typ n = 12	LGML-Pat. kein T-Zell-Typ n = 11		
0,2 µg	122924 ₊ 25237	132572 ₊ 29597	W ²⁾ = 1	w ²⁾ = 33
0,3 µg	128005 ₊ 27982	146389 ₊ 32251	W = 4	w = 33

1) t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte
unabhängiger Stichproben

2) Rangsummentest nach Wilcoxon

cpm

Abb. 5: LTT mit PHA bei Lymphopatienten und Kontrollen



In Tab. 9 sind für die verschiedenen Probandengruppen die Mittelwerte und dazugehörigen Standardabweichungen der cpm bei einer PHA-Dosis von 0,2 μ g und 0,3 μ g zusammengestellt. Außerdem werden einzelne Gruppen bezüglich ihrer cpm-Werte miteinander verglichen. Es läßt sich jedoch in keinem der untersuchten Fälle ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der cpm feststellen.

Dies ist auch auf der Abb. 5, wo zusätzlich zu den Mittelwerten und Standardabweichungen noch die Einzelwerte logarithmisch eingetragen sind, zu erkennen.

3.4. Vergleich von Lymphompatienten über 70 Jahre mit solchen unter 70 Jahre

Tab. 10: Vergleich von Lymphompatienten über 70 Jahre mit solchen unter 70 Jahre bezüglich ihrer Reaktion auf DNCB-Testung, Intrakutantestung und dem Verhalten ihrer Lymphozyten beim LTT mit PHA

	Lymphompatienten	
	unter 70 n = 20	über 70 n = 23
Indexzahl für durchschnittliche DNCB-Testkonzentration ¹⁾	2,7	1,8
durchschnittliche Anzahl der Reaktionen ²⁾ bei Intrakutantestung	4,0	3,2
durchschnittliche Anzahl der cpm bei LTT mit PHA	129068 +23024	125051 +24869
		T^2) 0,12 t^2) 2,0
DNCB + ⁴⁾	67 %	31 %
Intrakutan + ⁵⁾	58 %	50 %

1) Indexzahl für die notwendige durchschnittliche DNCB-Testkonzentration zur Erzielung einer Hautreaktion.

Dabei gilt: 0,01 % DNCB = 4
0,05 % DNCB = 3
0,1 % DNCB = 2
0,5 % DNCB = 1

2) bei 10 möglichen Reaktionen

3) t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben auf dem 5%-Niveau

4) + bedeutet: positive Hautreaktion bei DNCB-Salbenkonzentration von 0,01-0,05 %

5) + bedeutet: mindestens 4 positive Hautreaktionen von 10 möglichen

Tab. 10 soll zeigen, inwieweit sich Lymphompatienten, die älter als 70 Jahre sind, von Lymphompatienten unter 70 Jahren in ihrem Verhalten bei DNCB-Testung, Intrakutantestung und beim LTT unterscheiden.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigen bei allen Vergleichen die Patienten über 70 Jahre eine Verminderung der zellvermittelten Immunreaktion in vivo und in vitro. Ein signifikanter Unterschied läßt sich jedoch zwischen den beiden Altersgruppen nicht feststellen.

Wirklich auffällig ist nur der prozentuale Anteil der auf DNCB-Testung positiv reagierenden Patienten. Hier liegt der Wert der Patienten über 70 Jahre um ca. die Hälfte unter dem der Patienten unter 70 Jahre. Dem entspricht auch das Ergebnis beim Vergleich der durchschnittlichen DNCB-Testkonzentrationen. Sie liegt bei den Patienten über 70 Jahre im toxischen Bereich (von 0,1 % DNCB an aufwärts), bei den Patienten unter 70 Jahre gerade noch im allergisch wirksamen Bereich.

3.5. Übereinstimmung der Reaktionen auf Intrakutantestung mit bakteriellen Antigenen, Epikutantestung mit DNCB und Lymphozytentransformationstest mit PHA bei jeweils denselben Patienten

Bei der Untersuchung auf Korrelation zwischen den Ergebnissen von Intrakutantests, Epikutantests und Lymphozytentransformationstests (LTT) ergaben sich Schwierigkeiten, da nicht genügend Lymphompatienten zur Verfügung standen, bei denen alle drei Tests oder wenigstens zwei

davon durchgeführt wurden. Trotzdem wurde eine Zusammenstellung der wenigen Fälle vorgenommen, bei denen zugleich Ergebnisse von zwei oder drei verschiedenen Tests vorlagen, und anschließend überprüft, inwieweit sich positive Ergebnisse entsprachen. Die sich ergebenden Zusammenhänge zeigt Tab. 11.

Tab. 11: Übereinstimmung der Reaktionen von Intrakutantestung, Epikutantestung und LTT bei jeweils denselben Patienten

n Patienten angewendete Tests		Übereinstimmung bei % der Fälle
11	Intrakutantest	55 %
11	Epikutantest	
	LTT	
15	Intrakutantest	60 %
	Epikutantest	
14	Intrakutantest	79 %
	LTT	
16	Epikutantest	63 %
	LTT	

Ein Intrakutantest-Ergebnis wurde als positiv eingestuft, wenn mindestens 4 positive Hautreaktionen registriert wurden (entsprechend dem Mittelwert 4 aus der Anzahl der positiven Reaktionen aller Lymphompatienten).

Ein Epikutantest-Ergebnis galt als positiv, wenn positive Hautreaktionen bei 0,01-0,05 % DNCB-Salbenkonzentration auftraten.

Ein LTT-Ergebnis wurde für positiv angenommen bei einer cpm-Anzahl ab 126000 (= Mittelwert aller 30 mit PHA getesteten Lymphompatienten).

4. DISKUSSION

4.1. Lymphome

4.1.1. Definition

Der Ausdruck "Lymphom" bezeichnet eine tumorförmige oder systemische Proliferation lymphoretikulären Gewebes (VIRCHOW)

Der Begriff "maligne Lymphome" faßt all jene Neoplasien zusammen, die mit einem mehr oder weniger systemischen Befall des lymphatischen Gewebes einhergehen und/oder von lymphatischen Zellen ausgehen (56).

4.1.2. Klassifikation maligner Lymphome

Die malignen Lymphome stellen eine histologisch, klinisch und prognostisch unterschiedliche Krankheitsgruppe dar. Bis heute gibt es noch keine in jeder Hinsicht befriedigende Klassifikation. Unter dem Einfluß ständig neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Einteilung der malignen Lymphome einem dauernden Wandel unterworfen.

Die im folgenden gegebene Klassifikation der malignen Lymphome entspricht der bis 1974 in Deutschland geübten Praxis.

Einteilung der malignen Lymphome (36)

1. Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose)
2. Non-Hodgkin-Lymphome

- a) sog. Retikulosarkom
- b) Lymphosarkom (incl. Burkitt Tumor)
- c) Germinoblastom (follikuläres Lymphom,
großfollikuläres Lympho-
blastom Brill-Symmers)

Die Lymphogranulomatose ist eine maligne Erkrankung des lymphoretikulären Gewebes, die histologisch durch Vorhandensein von Hodgkin-Zellen, Sternbergzellen und eines Granulationsgewebes gekennzeichnet ist.

Die Non-Hodgkin-Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe maligner Lymphome, die sich auf Grund der Ausbreitung, des Verlaufs und der Prognose von der Lymphogranulomatose unterscheiden lassen.

Ihre weitere Unterteilung beruht überwiegend auf histologischen Kriterien.

Im angelsächsischen Schrifttum hat überwiegend die auf RAPPAPORT (50) zurückgehende Klassifizierung nach Zellform, Differenzierungsgrad und Art des Tumorwachstums Anwendung gefunden.

Klassifizierung der malignen Lymphome nach RAPPAPORT (50)

1. Malignant lymphoma, undifferentiated
2. Malignant lymphoma, histocytic (reticulum cell sarcoma)
3. Malignant lymphoma, mixed cell (histiocytic-lymphocytic)
4. Malignant lymphoma, poorly differentiated lymphocytic (lymphoblastic lymphosarcoma)
5. Malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic (lymphocytic lymphosarcoma)
6. Hodgkin-disease (paragranuloma, granuloma, sarcoma)

1-5: nodular and diffuse

In jüngster Zeit werden für die "Non-Hodgkin-Lymphome" Klassifizierungen vorgeschlagen, die neben histo- und zytomorphologischen Kriterien auch funktionelle Merkmale proliferierender (besonders lymphozytärer) Zellen zur Grundlage haben.

LENNERT et al. (31, 32, 33, 34, 56) und LUKES et al. (39, 40, 41) gehen davon aus, daß die Lymphome Neoplasien des Immunsystems sind, die überwiegend ihren Ausgang von den Lymphozyten des T-Zell-Systems und des B-Zell-Systems nehmen und durch eine Transformation dieser Lymphozyten entstehen. Das bedeutet, daß die Lymphome weniger für Tumoren unterschiedlicher Differenzierung verschiedener Zellarten (Histiozyten, Retikulumzellen, Lymphozyten) gehalten werden können. Man sollte sie vielmehr - mit wenigen Ausnahmen - als Neoplasien transformierter Lymphozyten des T- und B-Zell-Systems ansehen, die immunologische und zytomorphologische Unterschiede aufweisen und durch diese Unterschiede auch charakterisiert werden können.

Eine Reihe neuer Methoden gestattet es, die Differenzierung der proliferierenden Zellen nach immunologischen Kriterien vorzunehmen. Neben der Elektronenmikroskopie sind hier besonders die Enzymzytochemie und Immunzytologie (8, 9, 35) sowie die quantitative Immunglobulin-Bestimmung im Tumormaterial (32) zu nennen.

Die Beurteilung maligner Lymphome nach morphologischen wie immunologischen Kriterien ermöglicht nun eine neuartige Klassifikation auf moderner funktionell immunologischer Grundlage.

Der Versuch, eine allgemein akzeptable Klassifikation der malignen Lymphome zu schaffen, wurde 1974 von einer Gruppe europäischer Lymphomforscher in Kiel gemacht ("Kieler Klassifikation") (19). Dabei wurden nach prognostischen Kriterien zwei Gruppen gebildet, nämlich je eine mit niedrigem und mit hohem Malignitätsgrad. Innerhalb dieser beiden Hauptgruppen werden weitere Unterteilungen nach funktionellen und zytologischen Kriterien vorgenommen.

Kieler Lymphomklassifikation (19)

I. Maligne Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad (LGML)

1. lymphozytisch: B-Zell-Typ, T-Zell-Typ: CLL u.a.
2. lympho-plasmozytoid: Makroglobulinämie Waldenström u.a.
3. zentrozytisch: früher lymphozytisches Lymphosarkom, Germinozytom
4. zentroblastisch-zentrozytisch: früher follikuläres Lymphoblastom Brill-Symmers, Germinoblastom

II. Maligne Lymphome von hohem Malignitätsgrad (HGML)

1. zentroblastisch: früher germinoblastisches Sarkom
2. lymphoblastisch: B-Zell-Typ, T-Zell-Typ; früher lymphoblastisches (paraleukoblastisches) Sarkom und ALL
3. immunoblastisch: früher Retikulosarkom, immunoblastisches Sarkom

4.1.3. Lymphome in der Dermatologie (kutane Lymphome)

Der Überbegriff "kutane Lymphome" wird zur Bezeichnung lymphoretikulärer Proliferationen mit primärer und vorwiegender Manifestation an der Haut verwendet.

Folgende dermatologische Diagnosen lassen sich unter den Begriff "maligne kutane Lymphome" im weitesten Sinn einordnen. (10):

spezifische Hautinfiltrate bei

Leukämien

M. Hodgkin

Mycosis fungoides

Sézary Syndrom

"Retikulosen": maligne Retikulose (einschließlich
sog. Retikulosarkomatose Gottron)
pagetoide Retikulose (Woringer-Kolopp)

"Retikulosarkom"

Lymphosarkom

Anhand von enzymzytochemischen und immunzytologischen Untersuchungen an Lymphknoten, peripherem Blut oder Infiltratzellen der Haut von Patienten mit kutanen Lymphomen haben in jüngster Zeit BURG et al. (10, 13, 14) versucht, in Verbindung mit Lymphknoten- und hämatologischen Befunden, die "Kieler Lymphomklassifikation" auch für kutane Lymphome anzuwenden. Das führte zur Aufgabe der bisher verwendeten Nomenklatur und zur in Tab. 12 dargestellten neuen Klassifikation kutaner Lymphome (11).

- 7 -

Tab. 12: Klassifikation kutaner Lymphome

MALIGNE LYMPHOME (ML)

Niedriger Malignitätsgrad (LGML)

Lymphozytisch

B-Zell-Typ: Lymphadenosis cutis circumscripta bei
chronischer lymphatischer Leukämie

T-Zell-Typ: Mycosis fungoides, Sezary-Syndrom,
"pagetoide Retikulose"

Immunozytisch: "maligne Retikulose"

Zentrozytisch: "maligne Retikulose"

Zentroblastisch-zentrozytisch ("Brill-Symmers"); "maligne
Retikulose"

Hoher Malignitätsgrad (HGML)

Zentroblastisch: "Retikulosarkom"

Lymphoblastisch: Lymphosarkom

B-Zell-Typ

T-Zell-Typ ("convoluted")

Immunoblastisch: "Retikulosarkom"

PSEUDOLYMPHOME

Lymphadenosis benigna cutis

Reaktive Insektenstich- und Arzneimittelreaktionen
(Lymphomatoide Papulose)

MYELOPROLIFERATIVE HAUTINFILTRATE

Spezifische Infiltrate bei myelomonozytären Leukämien

4.2. Testmethoden

Die im Folgenden beschriebenen Testmethoden dienen der Prüfung der zellgebundenen Immunitätsreaktion.

Die Kutantests demonstrieren eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp, die an sensibilisierte lymphoide Zellen gebunden ist.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) ist ein Modell für die blastenartige Transformation von T-Lymphozyten, eine immunologische Reaktion, die durch unspezifische Mitogene oder spezifische Antigene hervorgerufen werden kann.

4.2.1. Zelluläre (zellgebundene) Immunität

Stoffe, die auf Grund bestimmter physiko-chemischer Merkmale vom Organismus als fremd erkannt werden (Antigene), lösen eine bestimmte Immunantwort aus. Grundsätzlich kann die Immunantwort eine oder mehrere der folgenden Reaktionsformen annehmen:

- a) humorale Immunität, vermittelt durch B-Lymphozyten
- b) zelluläre (zellgebundene) Immunität, vermittelt durch T-Lymphozyten
- c) Induktion eines immunologischen Gedächtnisses (Phänomen der Sekundärantwort), vermittelt durch B- und T-Lymphozyten
- d) immunologische Toleranz (Immuntoleranz)

Bei der zellulären Immunität handelt es sich um komplexe biologische Phänomene, die an das Vorhandensein spezifisch reagibler lymphoider Zellen (sensibilisierte T-Lymphozyten) geknüpft sind. Zu dieser Form der Immunantwort, bei der spezifisch sensibilisierte Lymphozyten in der Lage sind, mit dem Antigen in Wechselwirkung zu treten, gehören neben der erworbenen Resistenz gegen Bakterien, Viren und Protozoen auch die Transplantationsimmunität sowie die pathogenen Immunreaktionen vom Spättyp (verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion, Allergie vom verzögerten Typ) .

Im Rahmen zellulärer Immunitätsreaktionen kommt es nach Antigenstimulation zu einer Transformation immunologisch kompetenter T-Lymphozyten in große, blastenartige Zellen (T-Immunoblasten). Durch Zellteilung der Immunoblasten entstehen in der proliferativen Phase offenbar wiederum kleine lymphoide Zellen, die einmal als Effektorzellen direkt mit dem Antigen reagieren oder bestimmte Faktoren freisetzen. Andererseits bildet sich ein Pool vorwiegend zirkulierender Lymphozyten, welche als Träger des immunologischen Gedächtnisses (memory cells) anzusehen sind und bei einem erneuten Antigenkontakt eine verstärkte Sekundärantwort auslösen (18).

B- und T-Zellen zeigen in ihren Funktionen wesentliche Wechselbeziehungen. Jedoch besteht heute noch kein einheitliches Modell über die Immunregulation und die Interaktion zwischen humoraler und zellulärer Immunantwort. Es wird angenommen, daß die T-Zell-Population, der Träger der zellulären Immunität, spezifisch B-Zellen

supprimieren kann. Auch ein möglicher suppressorischer Effekt der B-Zellen auf die T-Zellen wird diskutiert (44, 67, 68). Darüberhinaus hat man beobachtet, daß durch B-Zell-Produkte (Antikörper oder Antigen-Antikörperkomplexe) T-Zell-Aktivität, d.h. zelluläre Immunantwort, verhindert werden kann (6).

4.2.2. Intrakutantests mit Recallantigenen

Die klassische Tuberkulin-Hautreaktion vom verzögerten Typ wird durch intrakutane Injektion von Tuberkuloprotein als Antigen in den sensibilisierten Empfängern hervorgerufen. 4-6 Stunden nach Injektion des Antigens beginnt sich eine Reaktion an der Haut zu entwickeln, die nach 24-48 Stunden ein Maximum in Form einer kleinen Papel erreicht.

Neben dem Tuberkulintest sind ähnliche Kutanreaktionen bei einem weiten Spektrum von Antigenen (Bakterien-, Virus-, Pilz- und Protozoen-Antigene) bekannt geworden und zur klinischen Diagnostik herangezogen werden. Bei der Anwendung der Intrakutantests zur Funktionsprüfung des lymphatischen Systems ergeben sich Schwierigkeiten auf Grund der unterschiedlichen immunologischen Ausgangssituation der Testpersonen. Die Exposition gegenüber Antigenen, die in der natürlichen Umwelt des Menschen vorkommen, ist im Laufe des Lebens sehr unterschiedlich. Dies bedeutet für Vergleichsuntersuchungen verschiedener Kollektive erhebliche Nachteile (23). Trotzdem wurde von den intrakutanen Testverfahren auch bei der Überprü-

fung der Immunitätslage immer wieder Gebrauch gemacht (3, 43, 45, 54, 65).

4.2.3. Epikutane Sensibilisierung und Testung mit

1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)

Bei der DNCB-Sensibilisierung handelt es sich um eine chemisch induzierte Kontaktallergie. DNCB agiert dabei als Hapten, indem es kovalente Bindungen mit Lysingruppen der epidermalen Proteine eingeht (16) und so zum Vollantigen wird. Die Sensibilisierung erfolgt durch einmaligen Kontakt der Haut mit ausreichend hohen Konzentrationen von DNCB. Alle Menschen können diese Reaktion zeigen, wenn sie ausreichenden Mengen des Antigens bzw. DNCB ausgesetzt werden. Für die Sensibilisierung sind größere Mengen an Antigen notwendig als für die Auslösung der Hautreaktion bei bereits sensibilisierten Personen (55). Nach Aufnahme des Antigens in der Haut und Transport zum regionalen Lymphknoten werden zirkulierende Memory-Zellen gebildet, die auf einen erneuten antigenen Stimulus proliferieren. In sensibilisierten Individuen wird die allergische Antwort hervorgerufen durch Kontakt der Haut mit dem Antigen bzw. wenn sensibilisierte Lymphozyten in Kontakt mit gebundenem DNCB kommen (16). Die Reaktion ist eine umschriebene oberflächliche Hautentzündung, die schon 24 Stunden nach dem Kontakt mit dem Antigen einsetzen kann und nach 48-72 Stunden ihr Maximum erreicht. Sie ist durch Rötung, Verhärtung und Bläschenbildung charakterisiert.

Die Kontaktallergie gehört zu den Allergien vom verzögerten Typ (zelluläre Allergien), so daß die epikutane Sensibilisierung und Testung mit DNCB zur Erfassung der zellgebundenen Immunitätsreaktion geeignet ist (23).

Der Vorteil der Methode gegenüber intrakutanen Tests besteht darin, daß die Probanden dem Antigen früher nicht ausgesetzt waren. Daraus ergibt sich eine gute Kontrollierbarkeit (16). Normale Probanden dürften mit einer Erfolgsrate von 70 % (51) bis 95 % (16) sensibilisiert werden können. Dabei spielen Alter und Geschlecht angeblich keine Rolle (51). Nach Meinung anderer Autoren soll jedoch die Sensibilisierungsrate mit zunehmendem Alter abnehmen (4, 15, 16, 20).

4.2.4. Lymphozytentransformationstest (LTT)

Die Kultivierung von Lymphozyten aus dem peripheren Blut wurde erstmals 1958 von NOWELL et al. (46) beschrieben. Es war eine zufällige Entdeckung, daß nach Abtrennung der Erythrozyten mit PHA (zellagglutinierendes pflanzliches Protein Phytohämagglutinin, ein Extrakt aus dem Samen von *Phaseolus vulgaris*) gehäuft Mitosen in den Lymphozyten auftraten (47). Diesen Mitosen gehen bestimmte morphologische Veränderungen der Zelle voraus (Größenzunahme, zunehmende Basophilie des Zytoplasmas, Vermehrung und Vergrößerung der Nukleolen, Auftreten von Vakuolen im Zytoplasma) (58), welche den Lymphozyten ein blastenartiges Aussehen verleihen. Man spricht daher von "Lymphozytenstimulation" oder "blastoider Lymphozyten-

transformation". Die wichtigsten Schritte bei der Lymphozytentransformation zeigt Tab. 13.

Tab. 13: Die wichtigsten Schritte bei der Lymphozytentransformation (61)

1. Reaktion eines Induktors an der Plasmamembran-
PHA oder Antigen
2. Vermehrte Synthese von RNS in 30 Minuten bis
zu zwei Stunden
3. Morphologische Veränderung (Transformation),
Zellvergrößerung, Veränderungen im Nukleus, Zu-
nahme der Lysosomengranula und Endozytose (be-
ginnt ungefähr nach 20 Stunden)
4. Vermehrte Thymidin-Inkorporation in die DNS,
ungefähr 36 Stunden bei PHA- und 40 Stunden bei
Antigenstimulierung.
Mitosen

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) basiert auf dem Nachweis der Veränderungen an Lymphozyten in der Folge einer Stimulierung mit unspezifischen Mitogenen, z.B. PHA, oder spezifischen Antigenen, z.B. Streptolysin O, in vitro.

Lymphozyten aus dem peripheren Blut, der Lymphe oder aus lymphatischen Organen werden in einem synthetischen Zellzüchtungsmedium unter Zusatz von humanem oder tierischem Serum bei 37°C inkubiert. Den Kulturen wird je nach Fragestellung ein Antigen oder ein unspezifisches

Mitogen zugesetzt. Bei der Auswertung können morphologische Kriterien der Blastenentwicklung (Bestimmung der Transformationsrate) oder das Auftreten von Mitosen als Maß herangezogen werden. Die Bestimmung der Transformationsrate erfolgt heute durch Messung der erhöhten Nukleinsäuresynthese in den stimulierten Lymphozyten, die der Zellmitose vorranging. Zu diesem Zweck werden den Kulturen zu einem günstigen Zeitpunkt radioaktive Präkursoren (z.B. ^3H -Thymidin) zugesetzt und deren Einbau in die Lymphozytenkerne in einem Flüssigkeitsszintillationszähler oder autoradiographisch quantitativ bestimmt (23).

Die unspezifischen Mitogene stimulieren T-Lymphozyten beliebiger Spender unabhängig von deren Sensibilisierung in etwa gleich großem Prozentsatz zur Mitose. Erniedrigte Transformationsraten können somit auf einen lymphozytären Defekt, d.h. auf eine verminderte Funktionstüchtigkeit des zellgebundenen Immunsystems hinweisen (66). Die spezifischen Antigene, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, haben nur dann eine lymphozytenstimulierende Wirkung, wenn der Lymphozytenspender gegen das entsprechende Antigen sensibilisiert ist.

4.3. Immunsituation bei kutanen Lymphomen

Störungen des Immunsystems können unter verschiedenen Bedingungen als erworbene Zustände in Erscheinung treten. Die Ursache kann entweder in Defekten einer der Komponen-

ten des Systems selbst oder in einem anderen Krankheitsprozeß liegen, der die normale Funktion eines Teils des lymphoiden Gewebes sekundär beeinträchtigt.

Besonders betroffen von den erworbenen (sekundären) Mängeln der immunologischen Abwehr sind die malignen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems. Aber auch bei anderen malignen Neoplasien sind Immundefekte feststellbar (18).

Diese Arbeit befaßt sich im wesentlichen mit den erworbenen (sekundären) Defektsyndromen des zellulären Immunsystems. Lymphozyten des Blutes, speziell die T-Zellen als diejenigen Zellen, welche für die zellgebundene Immunität zuständig sind, wurden bei malignen Erkrankungen hinsichtlich ihrer Funktionsfähigkeit verschiedentlich untersucht. Im Folgenden sollen als Hauptkriterien die Ergebnisse der bereits oben erwähnten Hauttestungen mit Recall-Antigenen und DNCB und des Lymphozytentransformationstests mit PHA herangezogen werden.

4.3.1. Störungen des Immunstatus bei malignen Neoplasien, insbesondere bei malignen Lymphomen

Hinweise auf funktionelle Defekte der T-Lymphozyten ergaben sich anhand von Untersuchungen bei einer Reihe von malignen Neoplasien.

Eine verschlechterte Sensibilisierbarkeit mit DNCB wird bei verschiedenen Tumoren mitgeteilt (17, 51). Zusätzlich fiel auf, daß im Tumorfrühstadium die Sensibilisierungsrate dem normalen Kollektiv angeglichen ist und erst mit steigender Metastasierung sinkt (52).

Die Blastentransformation der Blutlymphozyten in Gegenwart von PHA ist bei malignen Neoplasien sehr häufig eingeschränkt (1, 27, 59, 63).

Lymphozytenfunktionsstörungen verschiedener Art sind ein wichtiges Charakteristikum des M. Hodgkin. Sie werden vor allem im fortgeschrittenen Stadium nachweisbar. Hauttests auf verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen sind gewöhnlich negativ. So zeigen Versuche, mit DNCB eine Reaktion des Spättyps hervorzurufen, eine Verminderung der zellulären Reaktivität an (15, 55). Auch die zunehmende Verschlechterung der Reaktion auf bakterielle Antigene (7, 15) weist auf einen im Verlauf der Krankheit progredienten immunologischen Defekt hin.

Aus zahlreichen Testungen mit PHA beim M. Hodgkin geht hervor, daß die Lymphozyten einer Patienten-Gruppe mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen gegenüber einem Normalkollektiv in signifikant niedrigerem Maße stimulierbar sind (7, 22, 24, 28, 29, 55).

In der Gruppe der "Non-Hodgkin-Lymphome" wurden ebenfalls verschiedene Störungen der zellvermittelten Immunreaktion beobachtet.

Es zeigten beispielsweise Intrakutantests bei Patienten mit Retikulosarkom negative Ergebnisse (28).

Bei den meisten Lymphomen wurde eine Verminderung der PHA-induzierten Lymphozytentransformation nachgewiesen (23, 24, 29, 48, 55, 66). Was den Mechanismus der Behinderung angeht, wurden jedoch signifikante Unterschiede gefunden. Bei der CLL reagieren die peripheren Lymphozyten nicht auf PHA oder spezifische Antigene; beim Retikulosarkom hängt die Behinderung der Transformation von Faktoren im Patientenserum ab (28, 29).

4.3.2. Bisherige Untersuchungen des Immunstatus bei malignen Neoplasien der Haut (malignes Melanom, maligne kutane Lymphome)

Unter den bösartigen Hauterkrankungen haben sich insbesondere für das maligne Melanom (MM) in den letzten Jahren Hinweise für eine differenzierte Beteiligung des humoralen und zellulären Immunapparates ergeben. BICKHARDT und KUNZE (2) haben unter Verwendung des LTT mit PHA die messende Erfassung der unspezifischen Reaktionsfähigkeit von T-Lymphozyten des Blutes bei Melanomkranken in Beziehung gesetzt zu deren klinischem Krankheitsstadium. Es ergab sich, daß die Stimulations-

raten aller klinischen Stadien - ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht - im Mittel niedriger waren als die der Kontrollgruppe. Weiter ergab sich - konform mit den klinischen Stadien - ein Abfallen der Lymphozytenreaktivität in Korrelation mit der Tumorprogression. Diese Ergebnisse beim MM reihen sich widerspruchsfrei den oben genannten Befunden bei anderen malignen Erkrankungen an.

Die bisher genannten Ergebnisse legen die Frage nach dem Immunstatus bei malignen kutanen Lymphomen nahe. Besondere Aufmerksamkeit verdienen die malignen Lymphome vom T-Zell-Typ, da erwartungsgemäß Defekte der T-Lymphozyten zu Veränderungen der immunologischen Reaktionslage besonders im Bereich der zellulären Immunität führen.

Die Mitteilungen über das Sèzary-Syndrom (SS) gehen auseinander. Es wurde sowohl über eine meist normale Reaktionsweise beim LTT mit PHA berichtet (64) als auch über herabgesetzte Transformationsraten (5, 38). Entsprechende negative Ergebnisse wurden auch bei der "pagetoiden Retikuloze" beobachtet (38).

Umfangreiche Untersuchungen zum Immunstatus liegen nur bei der Mycosis fungoides (MF) vor. Bei Patienten mit MF wurden verschiedentlich Intrakutantests mit Recallantigenen und Epikutantestungen mit DNCB vorgenommen. Dabei wurden einmal positive Ergebnisse in allen Krankheitsstadien erzielt (3, 60). Andere Untersucher wiesen gegenüber dem Normalkollektiv verschlechterte Reaktionen nach, jedoch nur bei Patienten im Spätstadium der Krankheit (45). Hier lag aber auch die Anzahl der T-Zellen unter der Norm, so daß die niedrigen

T-Zell-Werte im präfinalen Stadium als Grund für die schlechten Ergebnisse bei den in-vivo-Tests angenommen werden dürfen. Bei einer weiteren Untersuchung wurde allgemein eine Verschlechterung der Reaktionen auf Kutantests festgestellt (25). In diesem Fall wurde jedoch auf eine Stadieneinteilung leider verzichtet. Normale Sensibilisierbarkeit von MF-Patienten gegen DNCB wurde auch noch von anderen Autoren mitgeteilt (49, 57).

Über die Stimulierbarkeit peripherer Lymphozyten im LTT mit PHA bei Patienten mit MF liegen verschiedenartige Ergebnisse vor. So wird einerseits von Stimulationsraten im Bereich der Norm berichtet (5, 42), bzw. wurde eine Hemmung der Lymphozytentransformation nur bei ausgedehnten Hautbefunden, also im Tumorstadium festgestellt (26, 29, 30). Die verschlechterte PHA-Stimulierbarkeit wird als abhängig vom allgemeinen Verfall im Tumorstadium angesehen (29). Andere Untersucher (25, 38) haben eine im Vergleich zu Kontrolllymphozyten deutlich verminderte Transformationsraten bei all ihren untersuchten MF-Patienten nachgewiesen. Da sich im Patientenserum keine blockierenden Faktoren nachweisen ließen, führte man die unterschiedliche Transformation auf eine funktionelle Minderwertigkeit der Patientenlymphozyten zurück (38).

LANGNER et al. (30) nehmen an, daß die Verschlechterung der zellvermittelten Immunreaktionen im Tumorstadium der MF nicht von einer primären Schädigung des lymphatischen Systems abhängt. Wahrscheinlich sei sie die sekundäre Folge einer immunsuppressiven Wirkung des

neoplastischen Gewebes auf das lymphatische System.

4.3.3. Besprechung der eigenen Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen verfolgten den Zweck, Aussagen über eine bei malignen kutanen Lymphomen möglicherweise vorhandene Einschränkung der zellgebundenen Immunität zu gewinnen. Dabei interessierte, ob die Gruppe aller getesteten Lymphompatienten in ihrer Reaktionsweise von der einer Kontrollgruppe abwich. Darüberhinaus sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine bestimmte Untergruppe der kutanen Lymphome in ihren Ergebnissen besonders auffiel. Besondere Berücksichtigung sollte dabei die Gruppe der malignen Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad (LGML) vom T-Zell-Typ erfahren, da die verwendeten Tests ja im Prinzip eine Prüfung der T-Zell-Funktion darstellen.

Ganz am Rande wurde die Frage nach eventuellen Zusammenhängen zwischen dem Alter der Lymphompatienten und ihrer Reaktionsfähigkeit bei den verschiedenen Tests gestellt.

Zuletzt sollte nach Übereinstimmung der Reaktionen auf die verschiedenen Tests bei jeweils denselben Patienten gesucht werden.

4.3.3.1. In-vivo-Untersuchung der zellulären Immunität

Intrakutantests mit Recallantigenen:

Auf Grund unserer Ergebnisse läßt sich nicht behaupten,

daß Patienten mit malignen kutanen Lymphomen generell schlechter auf intrakutane Hauttests reagieren als Gesunde.

Bei der Unterteilung des Patientenguts in einzelne Diagnosegruppen fiel jedoch auf, daß die LGML-Patienten vom T-Zell-Typ jeweils eine geringere Anzahl positiver Reaktionen (bei 10 möglichen Reaktionen) aufzuweisen haben als die anderen Lymphompatienten und die Gesunden. Das würde bedeuten, daß sie auf Intrakutantests schlechter ansprechen. Die Mittelwerte aus der Anzahl positiver Reaktionen jeder Probandengruppe (unabhängig davon, wieviele positive Reaktionen jeder einzelne Proband aufweist) scheinen dies zu bestätigen. Der Wert der Gruppe der LGML-Patienten vom T-Zell-Typ liegt im Vergleich zu allen anderen, ganz besonders zur Gruppe der LGML-Patienten nicht vom T-Zell-Typ, auffallend niedrig.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten besteht jedoch nur annäherungsweise.

Man kann also bei der Aufteilung der Lymphompatienten in Untergruppen höchstens eine leichte Tendenz der LGML-Patienten vom T-Zell-Typ feststellen, auf intrakutane Hauttests schlechter zu reagieren als vergleichbare andere Lymphompatienten oder Gesunde.

Epikutane Sensibilisierung und Testung mit DNCB:

Unsere Versuche, Patienten mit malignen kutanen Lymphomen mit DNCB zu sensibilisieren und dann eine Überempfind-

lichkeitsreaktion des Spättyps hervorzurufen, führten nicht zu dem Schluß, daß die getesteten Patienten in ihrer zellgebundenen Immunitätsreaktion eingeschränkt sind.

Auch bei der Aufteilung des Patientenguts in einzelne Diagnosegruppen zeigten sich keine Auffälligkeiten. Der prozentuale Anteil der auf die Epikutantestung positiv reagierenden war bei jeder Gruppe - einschließlich Kontrollgruppe - etwa gleich groß. Der Vergleich der durchschnittlichen DNCB-Testkonzentrationen, die zur Erzielung einer Hautreaktion notwendig waren, ergab keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse unserer In-vivo-Untersuchungen der zellulären Immunität (Intrakutantest, Epikutantest) unterscheiden sich eindeutig von den weiter oben gemachten Mitteilungen über den M. Hodgkin (7, 15, 55). Der Vergleich mit den von anderen Untersuchern vorgenommenen Kutantests bei "Non-Hodgkin-Lymphomen" (28), besonders der Haut (3, 25, 45, 49, 57, 60), erweist sich als schwierig, da wir bei unseren Untersuchungen - um zu vergleichbaren und auswertbaren Gruppengrößen zu kommen - keine Stadieneinteilung vorgenommen haben. Wenn man jedoch davon ausgeht, daß für verschlechterte Kutanreaktionen im Spätstadium der Krankheit Kriterien des allgemeinen Verfalls verantwortlich zu machen sind, ergibt sich aus den wenigen Angaben der Literatur zusammen mit unseren Ergebnissen kein Hinweis auf eine Schädigung des zellulären Immunsystems bei kutanen Lymphomen.

4.3.3.2. In-vitro-Untersuchung der zellulären Immunität

Lymphozytentransformationstest (LTT) mit PHA:

Bei den In-vitro-Untersuchungen mit dem LTT ließ sich für die Blutlymphozyten der Patienten mit malignen kutanen Lymphomen keine Beeinträchtigung ihrer Funktionsfähigkeit nachweisen. Es zeigte sich nämlich kein signifikanter Unterschied in der Transformationsfähigkeit der Lymphozyten durch PHA zwischen Patienten mit kutanen Lymphomen und gesunden Kontrollpersonen und auch nicht zwischen Patienten verschiedener diagnostischer Untergruppen innerhalb der kutanen Lymphome.

Damit stehen unsere Ergebnisse in Widerspruch zu den oben genannten Befunden beim M. Hodgkin (7, 22, 24, 28, 29, 55), bei "Non-Hodgkin-Lymphomen" (23, 24, 28, 29, 48, 55, 66) und anderen malignen Erkrankungen (1, 27, 29, 63), wo ja die PHA-stimulierte Transformation der peripheren Lymphozyten vermindert war. Die bisherigen Mitteilungen anderer Untersucher über kutane Lymphome (5, 25, 26, 29, 30, 38, 42, 64) können durch diese Arbeit nur zum Teil bestätigt werden. Möglicherweise lassen sich die Abweichungen dadurch erklären, daß der LTT heute noch mit vielen methodischen Variationen durchgeführt wird und der Vergleich von Untersuchungsergebnissen dadurch fragwürdig ist.

4.3.3.3. Vergleichende Untersuchungen unter Verwendung aller drei Tests

Vergleich von Lymphompatienten unter 70 Jahre mit solchen über 70 Jahre:

Die Patienten über 70 Jahre zeigen eine Verminderung der zellvermittelten Immunreaktion in vivo und in vitro. Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen ist jedoch nicht signifikant.

Eine Ausnahme bildet die Reaktionsfähigkeit gegenüber DNCB. Sie ist bei den Lymphompatienten, die älter als 70 Jahre sind, signifikant herabgesetzt. Dies bestätigt ganz die Meinung anderer Autoren (4, 15, 16, 20), nach der die Sensibilisierungsrate mit zunehmendem Alter abnimmt.

Untersuchung auf Korrelation zwischen den Ergebnissen von Intrakutantests, Epikutantests und Lymphozytentransformationstests:

Da nur wenig Lymphompatienten zur Verfügung standen, bei denen zugleich Ergebnisse von zwei oder drei verschiedenen Tests vorlagen, führte unsere Untersuchung auf Korrelationen zwischen den verschiedenen Testergebnissen zu keiner wesentlichen Aussage.

Die größte Übereinstimmung konnten wir zwischen Intrakutantests und LTT feststellen, die kleinste zwischen allen drei Tests (Intrakutantest, Epikutantest, LTT).

Auch in der Literatur wurde keine positive Korrelation zwischen den Ergebnissen der In-vivo-Tests und der In-vitro-Tests angegeben (25, 37, 45). Der Grund für

die negative Korrelation wurde in einem meist schlechteren Ergebnis bei den Kutantests gesucht. Verantwortlich hierfür wurden entweder ein Lymphozytenmangel in der Haut im Gegensatz zu genormter Lymphozytenzahl in vitro (45) oder ein Defekt im Funktionieren gewisser anderer zellulärer Komponenten - wie z.B. Makrophagen - (25) gemacht.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Ausgang von dem Gedanken, daß bei Erkrankungen von Zellen, die Träger des Immunsystems sind, Störungen der Immunsituation vorliegen könnten.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Immunsituation der Patienten mit kutanen Lymphomen oder einer bestimmten Untergruppe davon nicht signifikant verändert ist, abgesehen von der Gruppe der Patienten mit Lymphomen von niedrigem Malignitätsgrad, T-Zell-Typ. Diese zeigten eine leichte Tendenz, auf intrakutane Hautteste schlechter zu reagieren als vergleichbare andere Lymphompatienten oder Gesunde.

Die vorliegenden Untersuchungen haben weitere Hinweise für die Sonderstellung der Hautlymphome im Rahmen der Lymphome gebracht, da es bei ihnen überwiegend zu keiner wesentlichen, mit den zur Anwendung gebrachten Methoden, nachweisbaren Beeinträchtigung des Immunsystems kommt.

4.4. ZUSAMMENFASSUNG

Es war Ziel dieser Arbeit, Aussagen über eine bei malignen kutanen Lymphomen möglicherweise vorhandene Einschränkung der zellgebundenen Immunität zu gewinnen.

Bei 43 Patienten mit histologisch gesicherten kutanen Lymphomen und bei einer Kontrollgruppe von 30 gesunden Probanden und 32 Patienten mit malignem Melanom im Stadium I wurden folgende Tests durchgeführt:

- a) Intrakutantests mit Recallantigenen
- b) Epikutane Sensibilisierung und Testung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)
- c) Lymphozytentransformationstest (LTT).

Als wesentliche Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen können folgende Punkte herausgestellt werden:

1. Patienten mit malignen kutanen Lymphomen reagierten bei Hauttests zum Nachweis einer Spättyp-Reaktion (Intrakutantest, Epikutantest) nicht signifikant schlechter als Gesunde. Lediglich bei der Gruppe der Patienten mit malignen Lymphomen von niedrigem Malignitätsgrad, T-Zell-Typ, zeigte sich eine leichte nicht signifikante Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit auf intrakutane und epikutane Hauttestungen.

2. Im Lymphozytentransformationstest (LTT) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Funktionsfähigkeit der Blutlymphozyten zwischen Patienten mit malignen kutanen Lymphomen und gesunden Kontrollpersonen, auch nicht zwischen Patienten verschiedener diagnostischer Untergruppen innerhalb der kutanen Lymphome.
3. Ein Vergleich zwischen Hauttests und Lymphozytentransformationstest zeigte keinen signifikanten Unterschied der zellvermittelten Immunreaktion zwischen Lymphompatienten über 70 Jahren und solchen unter 70 Jahren.
4. Eine Übereinstimmung der Reaktionen in den verschiedenen Tests bei jeweils demselben Patienten zeigte sich nicht.
5. Die Ergebnisse der In-vivo-Untersuchungen decken sich weitgehend, die der In-vitro-Untersuchungen nur zum Teil mit den Angaben in der Literatur; eine Erklärung hierfür ist in der Variationsbreite der Methoden zu suchen.
6. Zusammenfassend ergab sich aus den Angaben in der Literatur und unseren Ergebnissen kein Hinweis auf eine Schädigung des zellulären Immunsystems bei kutanen Lymphomen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. BICE, D.E., G. HEINS, J. SALVAGGIO:
Lymphocyte stimulation and plasma inhibition in
patients with malignant neoplasms
Int.Archs.Allergy appl. Immun. 50, 613-624 (1976)
2. BICKHARDT, R., J. KUNZE:
Beiträge zur immunologischen Reaktionsbereitschaft
beim malignen Melanom
(PHA-Stimulierbarkeit und Rosettenbildung der
zirkulierenden Lymphozyten Melanomkranker in ver-
schiedenen Stadien der Krankheit)
Z.Hautkr. 48 (8), 315-333 (1974)
3. BLAYLOCK, W.K., W.E.CLENDENNING, P.P. CARBONE,
E.J. van SCOTT:
Normal immunologic reactivity in patients with the
lymphoma mycosis fungoides
Cancer 19, 233-236 (1966)
4. BLEUMINK, E., J.P. NATER, H. SCHRAFFORDT, T.A.THÉ:
A standard method for DNCB sensitisation testing
in patients with neoplasms
Cancer 33, 911-915 (1974)
5. BRAYLAN, R., D. VARIAKOJIS, S. YACHNIN:
The Sézary syndrome lymphoid cell:
Abnormal surface properties and mitogen respon-
siveness
Br.J.Haemat.31, 553-564 (1975)

6. BRENT, L., A.J.S.DAVIES:
Die Regulation des lymphatischen Systems
In: H.Theml, H. Begemann (Hrsg.): Lymphozyt und
klinische Immunologie
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
1975
7. BROWN, R.S., H.A.HAYNES, H.T. FOLEY, H.A. GODWIN,
C.W.BERARD, P.P.CARBONE:
Hodgkin's disease. Immunologic, clinical and
histologic features of 50 untreated patients
Ann. intern. Med. 67, 291-302 (1967)
8. BURG, G., O. BRAUN-FALCO:
T- und B-Lymphozyten in Hautveränderungen kutaner
Lymphome.
Ein Beitrag zur Klassifikation lymphoretikulärer
Proliferationen in der Haut
Dtsch.med.Wschr. 100, 2562-2564 (1975a)
9. BURG, G., O. BRAUN-FALCO:
Classification and differentiation of cutaneous
lymphomas.
Enzyme-cytochemical and immuno-cytological studies
Br.J.Derm. 93, 597-599 (1975b)
10. BURG, G.:
Fortschritte in der Diagnostik kutaner Lymphome
Fortschr.Med. 94, 1089-1098 (1976)

11. BURG, G., O. BRAUN-FALCO, Ch. SCHMOECKEL,
H.H.WOLFF:
Fortschritte in der Diagnostik kutaner Lymphome
VIII. Fortbildungswoche für praktische Dermato-
logie und Venerologie
München, 26.-30. Juli 1976
12. BURG, G., O.BRAUN-FALCO:
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB)-Salbe zur Sen-
sibilisierung, Testung und Behandlung von Pa-
tienten mit malignem Melanom
Dtsch.med.Wschr.102, 210-211 (1977)
13. BURG, G., O. BRAUN-FALCO:
Morphological and functional differentiation
and classification of cutaneous lymphomas
Bulletin du Cancer 64, 225-240 (1977)
14. BURG, G., H. RODT, H. GROSSE-WILDE, B. NETZEL,
A.FATEH-MOGHADAM, O. BRAUN-FALCO:
Enzymecytochemical and immunocytological studies
as a basis for the revaluation of the histology
of cutaneous B-cell and T-cell lymphomas
In: S.Thierfelder, H. Rodt, E. Thiel (Hrsg.):
Haematology and blood transfusion, Vol. 20:
Immunological diagnosis of leukemias and lympho-
mas
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
1977

15. COHNEN, G., W. AUGENER, A. REUTER, G. BRITTINGER:
Peripheral blood T- and B-lymphocytes in men in
different age groups
Z.Immunol.-Forsch. 149, 463-468 (1975)
16. CATALONA, W.J., T.P. TAYLOR, A.S. RABSON, P.B.
CHRETIEN:
A method for dinitrobenzene contact sensitization
- A clinopathological study
New Engl.J.Med. 286, 399-402 (1972)
17. CATALONA, W.J., T.P. TAYLOR, P.B. CHRETIEN:
Quantitative dinitrochlorbenzene contact sensi-
tization in a normal population
Clin. exp. Immunol. 12, 325-333 (1972)
18. FISCHER, R.:
Allgemeine Immunologie und Immunpathologie
In: M.Eder, P. Gedigk (Hrsg.): Lehrbuch der
allgemeinen Pathologie und der pathologischen
Anatomie
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York
1975
19. GERARD-MARCHANT, R., J. HAMLIN, K. LENNERT, E.
RILKE, A.G.STANSFELD, J.A.M. van UNNIK:
Classification of non-Hodgkin's lymphomas
Lancet 2/1, 406-408 (1974)

20. HARTMAN, A., Ph.J. HOEDENMAEKER, J.P. NATER:
Histological aspects of DNCB sensitization and
challenge tests
Br.J.Derm.94, 407-416 (1976)
21. HARTZMAN, R.J., M.L. BACH, F.H. BACH, G.B.
THURMAN, K.W. SELL:
Precipitation of radioactively labeled samples:
A semi-automatic multiple sample processor
Cell.Immunol.4, 182-186 (1972)
22. HAVEMANN, K., M. SCHMIDT:
Lymphozytenkulturen bei Hodgkin'scher Erkrankung.
Hinweise für zwei Lymphozytenpopulationen bei un-
terschiedlicher Reaktion auf Phytohämagglutinin
Klin.Wschr.46, 31-33 (1968)
23. HEINE, K.M.:
Funktion und Funktionsprüfung des lymphatischen
Systems
Akademie-Verlag, Berlin 1973
24. HERSH, E.M., J.J.OPPENHEIM:
Impaired in vitro lymphocyte transformation in
Hodgkin's disease
New Engl.J.Med. 273, 1006-1012 (1965)
25. KINOSHITA, M., A. KAWADA:
Cell-mediated immunity in mycosis fungoides
J. of Derm. 3, 97-102 (1976)

26. KINOSHITA, M., A. KAWADA:
Effect of serum of mycosis fungoides patients
on lymphocyte transformation
J. of Derm. 3, 115-119 (1976)
27. KUMAR, S., G. TAYLOR:
The response of phytohemagglutinin (PHA) of
lymphocytes from cancer patients
J. clin. Path. 25, 476-479 (1973)
28. LANGNER, A., M. PAWINSKA-PRONIEWSKA, W. GLINSKI:
The mechanisms of delayed hypersensitivity
derangements in reticulum cell lymphomata (re-
ticulosarcomata)
Br.J.Derm. 85, 1-6 (1971)
29. LANGNER, A., M. PAWINSKA-PRONIEWSKA, W. GLINSKI,
S. MAJ:
Cytotoxic factors in inhibition of lymphocyte
transformation in lymphomata
Br.J.Derm. 85, 7-13 (1971)
30. LANGNER, A., W. GLINSKI, M. PAWINSKA-PRONIEWSKA,
S. OBALEK:
Lymphocyte transformation in mycosis fungoides
Arch.Derm.Forsch. 251, 249-257 (1975)
31. LENNERT, K.:
Pathologisch-histologische Klassifizierung der
malignen Lymphome
In: A. Stacher (Hrsg.): Leukämien und maligne
Lymphome
Urban und Schwarzenberg Berlin - Wien 1972

32. LENNERT, K., H. STEIN, E. KAISERLING:
New criteria for the classification of malignant lymphomas
In: J.Libánský, L. Donner (Hrsg.): Present problems in haematology
Excerpta Medica Amsterdam 1974
33. LENNERT, K., N. MOHRI, H. STEIN, E. KAISERLING:
The histopathology of malignant lymphoma
Br.J.Haemat. 31 (Suppl.) 193-203 (1975)
34. LENNERT, K., H. STEIN, E. KAISERLING:
Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata
Br.J.Cancer 31 (Suppl.II), 29-43 (1975)
35. LENNERT, K.:
Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin-Lymphome
Vortrag: Tagg.Dtsch.med.Österr.Gesellschaft für Hämatologie
Bad Nauheim, 29.Sept.-1.Okt. 1975
36. LENNERT, K.:
Blut und blutbildende Organe
In: M.Eder, P. Gedigk (Hrsg.): Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1975

37. LISCHKA, G., G. BONATZ:
Zur Korrelation zwischen Ergebnissen von Intra-
kutantesten, Lymphozytentransformationstesten
und Leukozytenmigrationshemmtesten mit Tuberku-
lin
Derm.Mschr.162, 326-332 (1976)
38. v.LIEBE, V., G. BURG:
Lymphozytentransformationstest bei kutanen Lym-
phomen
Hautarzt, Suppl. II, 200-203 (1977)
39. LUKES, R.J., R.D. COLLINS:
A funktional approach to the classification of
malignant lymphoma
In: K.Musshoff (Hrsg.): Recent results in cancer
research. Diagnosis and therapy of malignant
lymphoma
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York
1974
40. LUKES, R.J., R.D. COLLINS:
Immunologic characterization of human malignant
lymphomas
Cancer (Philad.) 34, 1488-1503 (1974)
41. LUKES, R.J., R.D. COLLINS:
New approaches to the classification of the
lymphomata
Br.J.Cancer 31 (Suppl.II) 1-28 (1975)

42. MACKIE, R., F.R. SLESS, R. COCHRAN, M. de SOUSA:
Lymphocyte abnormalities in mycosis fungoides
Br.J. Derm. 94, 173-178 (1976)
43. MANDEL, M.A., Cl.L. KIEHN:
The prognostic significance of delayed
cutaneous reactivity in head and neck cancer
patients
Plastic and Reconstructive Surgery, Vol. 53,
No. 1
The Williams and Wilkins Co., 1974
44. MOHR, R.:
Über Funktion von B- und T-Zellen
In: H. Thelml, H. Begemann (Hrsg.): Lymphozyt
und klinische Immunologie
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York
1975
45. NORDQVIST, B.C., J.P. KINNEY:
T and B cells and cell-mediated immunity in
mycosis fungoides
Cancer 37, 714-718 (1976)
46. NOWELL, P.C., D.A. HUNGERFORD, C.D. BROOKS:
Chromosomal characteristics of normal and
leucemic human leucocytes after short term
issue culture
Cancer Res. 18, 331-339 (1958)

47. NOWELL, P.C.:
Phytohemagglutinin an initiator of mitosis
in cultures of normal human leucocytes
Cancer Res. 20, 462-466 (1960)
48. PAPAC, R.J.:
Lymphocyte transformation in malignant lymphomas
Cancer (Philad.) 26, 279-285 (1970)
49. RATNER, A.C., D.S. WALDORF, E.J. van SCOTT:
Alterations of lesions of mycosis fungoides
lymphoma by direct imposition of delayed hyper-
sensitivity reaktionen
Cancer 21, 83-88 (1968)
50. RAPPAPORT, H.:
Tumors of the hematopoetic system
In: Atlas of tumor pathology
Armed Forces Institute of Pathology,
Washington D.C. 1966
51. REMY, W.:
Die DNCB-Sensibilisierung bei Menschen in ana-
lytischer Sicht
Zeitschr.für Haut- und Geschl.Krh. 47, 361-364
(1972)
52. REMY, W., G. STÜTTGEN:
Die experimentelle Auslösung der Spätreaktion als
immunologischer Indikator
Allergie und Immunologie 18, 97-104 (1972)

53. SCHELLEKENS, P.T.A., V.P. EIJSVOOGEL:
Lymphocyte transformation in vitro
I. Tissue culture conditions and quantitative
measurements
Clin.exp.Immunol. 3, 571-584 (1968)
54. SCHEURLLEN, P.G., A. PAPPAS, T. LUDWIG:
Stimulation der Blutlymphozyten durch Phyto-
hämagglutinin bei chronischer Lymphadenose,
Lympho-Sarkomatose und Lymphogranulomatose
Klin.Wschr.46, 483-490 (1968)
55. SELL, St.:
Immunologie, Immunpathologie und Immunität
Verlag Chemie, Weinheim - New York 1977
56. STEIN, H.:
Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-
Lymphome auf Grund gemeinsamer morphologi-
scher und immunologischer Merkmale zwischen
normalen und neoplastischen lymphatischen
Zellen
Immunität und Infektion 4, Nr. 2, 52-69 (1976)
57. STERNSWÄRD, J., A. LEVIN:
Delayed hypersensitivity-induced regression
of human neoplasms
Cancer 28, 628-640 (1971)

58. STOBBE, H., K.M. HEINE, P. NEUMANN:
Zur Cytomorphologie und Cytochemie transformierter Lymphozyten
Schweiz.med.Wschr. 98, 1664-1671 (1968)
59. SUCUI-FOCA, N., J. BUDA, J. Ml. MANUS, T. THIEM,
K. REEMTSMA:
Impaired responsiveness of lymphocytes and serum-inhibitory factors in patients with cancer
Cancer Res. 33, 2373-2384 (1973)
60. WALDORF, D.S., H.A. HYNES, E.J. van SCOTT:
Cutaneous hypersensitivity and desensitisation in patients with mycosis fungoides lymphoma
Ann. intern. Med. 67, 282-285 (1967)
61. WEIR, D.M.:
Immunologie für Studierende und Ärzte
Schattauer-Verlag GmbH. Stuttgart 1975
62. WERNER, M., V. RUPPERT:
Praktische Allergie-Diagnostik
Thieme-Verlag Stuttgart 1974
63. WHITTACKER, M.G., K. REES, C.G. CLARK:
Reduced lymphocyte transformation in breast cancer
Lancet 1, 892-893 (1971)
64. WINKELMANN, R.K.:
T-cell erythroderma (Sézary syndrome)
Arch.Derm. 108, 205-209 (1973)

65. WODNIANSKY, P.:

Über die Ergebnisse intrakutaner Testungen
mit Bakterienantigenen bei verschiedenen
Dermatosen
Diagnostik 143-150 (1964)

66. ZINN, K.H., O. BRAUN-FALCO:

Der Lymphozytentransformationstest in der
Dermatologie
Hautarzt 27, 101-105 (1976)

67. The lymphocyte structure and function

Hrsg.: John J. Marchalonis
Marcel Dekker, INC.
New York - Basel 1977

68. Mitogens in Immunbiology

Hrsg.: D.J. Oppenheim, D.L. Rosenstreich
Academic Press
New York - San Francisco - London 1976

Abkürzungen

DNCB	1-Chlor-2,4-dinitrobenzol
LTT	Lymphozytentransformationstest
PHA	Phytohämagglutinin
cpm	counts pro Minute
LGML	malignes Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad
HGML	malignes Lymphom von hohem Malignitätsgrad

Herrn Prof. Dr. med. O. Braun-Falco danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Burg, der mir das Thema überlassen und meine Arbeit stets mit Rat und Tat gefördert hat. Er half mir in freundschaftlicher Art, die während der Bearbeitung auftauchenden Schwierigkeiten zu meistern.

Ferner gilt mein Dank den Mitarbeitern der Dermatologischen Klinik für ihre Hilfe bei der Organisation und der Ausführung der experimentellen Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Am 23. 5. 1951 wurde ich, Irene Haslinger, als Tochter des Zahnarztes Dr. Georg Haslinger und seiner Ehefrau Martha, geb. Engelen, in München geboren.

1957 kam ich in München in die Volksschule. 1961 trat ich über auf das neusprachliche Gymnasium, 1967 wechselte ich über auf das musische Gymnasium. Dort machte ich 1971 das Abitur.

Ab Wintersemester 1971/72 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. 1974 absolvierte ich dort die ärztliche Vorprüfung. 1975 legte ich den I. Teil des medizinischen Staatsexamens ab, 1977 den II. Teil. 1979 bestand ich den III. und letzten Teil des medizinischen Staatsexamens.

